

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Restenosemuster nach Implantation eines bioresorbierbaren Scaffolds

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katarina Grujic

aus Ingolstadt

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatlerin: Prof. Dr. Julinda Mehilli

Mitberichterstatler: Prof. Dr. Andreas May

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2020

BE THE CHANGE YOU WANT TO SEE IN THE WORLD

Mahatma Gandhi

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	9
1. HINTERGRUND.....	10
1.1 Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung	10
1.2 Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung	12
1.3 Therapie der koronaren Herzerkrankung	14
1.4 Drug-Eluting Stents	16
1.5 Bioabsorbierbare Stents.....	18
2. ZIELSETZUNG	20
3. METHODIK	21
3.1 Studiendesign.....	21
3.2 Patientenpopulation.....	21
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien	23
3.4 Studienendpunkte	23
3.5 Definitionen	24
3.6 Studiendevise	28
3.7 Prozedurale Daten und Follow-up.....	30
3.8 Quantitative Koronaranalyse	31
3.9 Statistische Auswertung	35

4.	ERGEBNISSE	36
4.1	Baseline und Läsionscharakteristika	36
4.2	Qualitative und quantitative Koronaranalyse	40
4.3	Klinisches Outcome	47
5.	DISKUSSION	48
6.	LIMITATIONEN.....	52
7.	SCHLUSSFOLGERUNG	53
8.	VERÖFFENTLICHUNG	54
9.	LITERATURVERZEICHNIS	55
10.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	63
11.	DANKSAGUNG.....	64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	American College of Cardiology
ACS	Acute coronary syndrome
AHA	American Heart Association
AP	Angina pectoris
ATM	physikalische Atmosphäre
BVS	Bioresorbable vascular scaffold
CI	Confidence interval
DAPT	duale Antiplättchentherapie
DES	Drug-eluting stent
DS	Diameterstenose
ESC	European Society of Cardiology
HbA _{1c}	Glykohämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
HZV	Herzzeitvolumen
IBR	In-BVS-Restenose
ISR	Instent-Restenose
IST	Instent-Thrombose
i.v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending
LCX	Left circumflex artery

LDL	Low Density Lipoprotein
LLL	Late lumen loss
MI	Myokardinfarkt
MLD	Minimal lumen diameter
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds ratio
PCI	Percutaneous coronary intervention
RD	Referenzdiameter
RCA	Right coronary artery
RCT	Randomized controlled trial
SD	Standardabweichung
TLF	Target lesion failure
TLR	Target lesion revascularization
TV	Target vessel
TVF	Target vessel failure
TVR	Target vessel revascularization
QCA	Quantitative Coronary Analysis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1. STATISTISCHES BUNDESAMT, ANZAHL DER TODESFÄLLE (2003-2013)	10
ABBILDUNG 2. DEGRADATION EINES BVS	19
ABBILDUNG 3. DARSTELLUNG DER PATIENTENPOPULATION	22
ABBILDUNG 4. KLASSIFIKATION NACH MEHRAN	26
ABBILDUNG 5. ARCHITEKTUR ABSORB BVS	28
ABBILDUNG 6. RADIOGRAPHISCHE DARSTELLUNG XIENCE-STENT	29
ABBILDUNG 7. RADIOGRAPHISCHE DARSTELLUNG ABSORB-STENT	29
ABBILDUNG 8. QCA-MESSUNG PRÄ-PCI	32
ABBILDUNG 9. QCA-MESSUNG POST-PCI	32
ABBILDUNG 10. ABSORB-STENT	33
ABBILDUNG 11. RESTENOSE UND ZIELLÄSION-REVASKULARISATION IN FOLLOW-UP ANGIOGRAPHIE	37
ABBILDUNG 12. MINIMALER LUMENDIAMETER IN FOLLOW-UP ANGIO- GRAPHIE	42
ABBILDUNG 13. DIAMETERSTENOSE IN FOLLOW-UP ANGIOGRAPHIE	43
ABBILDUNG 14. SPÄTER LUMENVERLUST IN FOLLOW-UP ANGIOGRA- PHIE	44
ABBILDUNG 15. PROZENTUALE VERTEILUNG IN-BVS RESTENOSEN	46

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1. BASELINE CHARAKTERISTIKA	38
TABELLE 2. ANGIOGRAPHISCHE UND PROZEDURALE DATEN	39
TABELLE 3. QUANTITATIVE KORONARANALYSE BASELINE UND FOLLOW- UP ANGIOGRAPHIE [73]	41
TABELLE 4. VERTEILUNG DER MORPHOLOGISCHEN RESTENOSEMUS- TER	46

1. HINTERGRUND

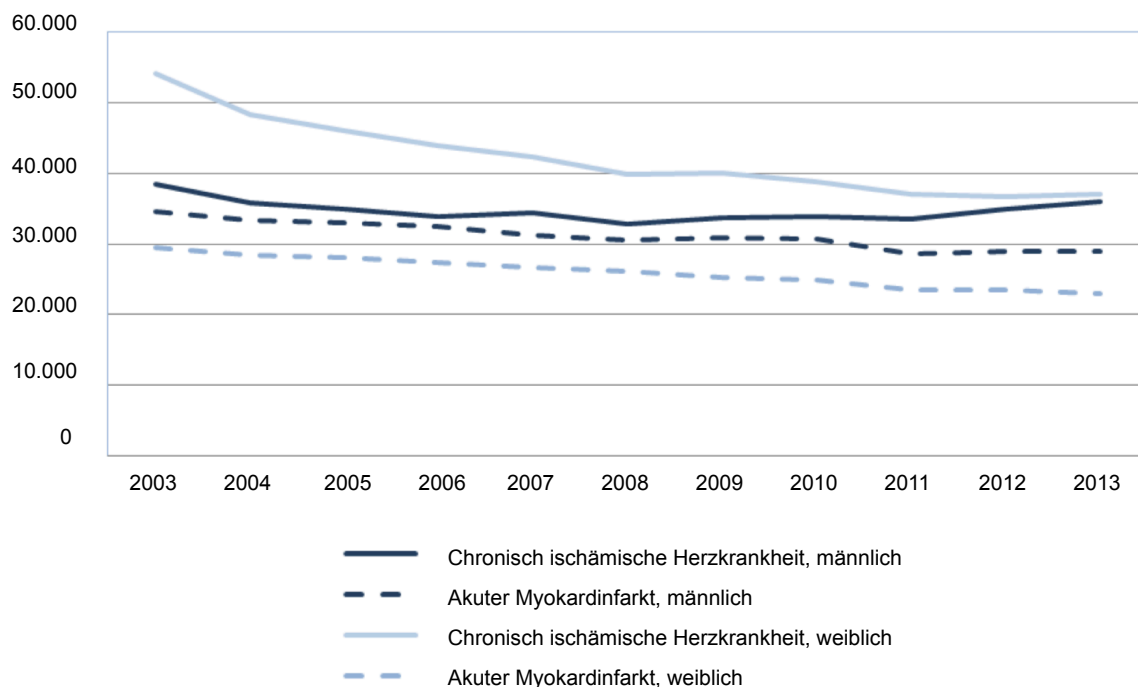
1.1 Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung

Die koronare Herzkrankheit (KHK), auch ischämische Herzkrankheit, gehört zu den weltweit führenden Todesursachen. Auch in der Bundesrepublik Deutschland führt die KHK die Todesursachenstatistik an. In den letzten Jahren ist jedoch ein Rückgang der Inzidenz und Mortalität zu verzeichnen.

Dem Statistischen Bundesamt zufolge verstarben im Jahr 2003 10.9% (n=92.637) an einer KHK und 7.5% (n=64.229) an einem akuten Myokardinfarkt (MI). Im Jahr 2013 reduzierte sich der Anteil auf 8.2% (n=73.176) bzw. 5.8% (n=52.044). Dabei verstarben 49% (n=36.049) Männer und 51% (n=37.127) Frauen an einer KHK, 56% (n=28.991) Männer und 44% (n=23.053) Frauen verstarben an einem akuten MI, Abbildung 1.

Abbildung 1. Statistisches Bundesamt, Anzahl der Todesfälle (2003-2013)

modifiziert nach [1]



Möglicherweise liegt diesem Wandel eine positive Einflussnahme auf das kardiometabolische Risikoprofil zugrunde. Darüber hinaus hat sich in den vergangenen Jahren die Therapie und Versorgung des akuten MI verbessert.

Ungeachtet dessen zählt die KHK mit einer Lebenszeitprävalenz von 9.3% (95%-CI 8.4-10.3%) bei den 40 bis 79-jährigen (n=5.901) zweifelsohne zu den wichtigsten Volkserkrankungen. [1-3]

1.2 Pathophysiologie der koronaren Herzerkrankung

Die KHK ist die klinische Manifestation einer fortgeschrittenen Atherosklerose der Koronararterien. Sie ist charakterisiert durch eine zunehmende Plaque-assoziierte Gefäßverengung. Die Atherogenese unterliegt dabei einem multifaktoriellen Prozess. Chronischer Tabakkonsum, Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie sind Hauptrisikofaktoren die zur koronaren Schädigung führen. Prädisponierend ist zudem das konstitutionelle Risiko einer genetischen Determinante sowie in demselben Maße das Alter. Die KHK unterliegt häufig einem progredienten Chronifizierungsprozess.

Unter physiologischen Bedingungen besitzt das gesunde Gefäß die Fähigkeit durch Freisetzung vasodilatativ wirkender Substanzen, wie beispielsweise Stickstoffmonoxid (NO), den Gefäßtonus zu regulieren. In einem atherosklerotisch veränderten Gefäß ist die endothelvermittelte Vasodilatation mittels auto- und parakriner Mediatoren substanziell eingeschränkt.

Die Inaktivierung von endothelalem NO geschieht durch Interaktion mit freien Radikalen und beeinträchtigt gleichermaßen Vasorelaxation und Vasoprotektion. Als Ausdruck dessen ist die Hemmung der proinflammatorisch und proliferativ agierenden Zellen eingeschränkt. Zudem ist die Thrombozytenaggregationshemmung maßgeblich gestört.

Die permanent anhaltende Exposition gegenüber Cholesterin und anderen Risikofaktoren schädigt das Endothel und führt zur endothelialen Dysfunktion. Durch die Endothelalteration beginnt ein adaptiver Prozess mit konsekutiver Verdickung der Intima. Die Folge ist eine erhöhte Permeabilität des Endothels und Migration von Inflammationszellen mit der Entstehung einer lokalen Entzündungsreaktion.

Die Hypercholesterinämie per se ist mit einem erhöhten Quotienten an Low Density Lipoprotein (LDL) und High Density Lipoprotein (HDL) vergesellschaftet. Das LDL wird in die Gefäßwand eingelagert und durch freie Radikale oxidiert. Das nun modifizierte LDL vermindert die NO Produktion. Die Radikalfreisetzung wiederum triggert die Inflammation und induziert an den Endothelzellen die Expression von Adhäsionsfaktoren für Monozyten und Lymphozyten.

Das Resultat ist eine Leukozytenadhäsion und Leukozyteninvasion in die Gefäßwand. Gleichzeitig phagozytieren Makrophagen das modifizierte LDL.

Die so entstandenen Schaumzellen führen zu Fetteinlagerungen, den sogenannten „fatty streaks“. Die Schaumzellen unterhalten die Immunantwort und sezernieren weitere proinflammatorische Mediatoren mit der Folge der Proliferation und Einwanderung von glatten Muskelzellen in die Intima. Das Resultat ist die Ausbildung einer stenosierenden Plaque.

Durch die extrazelluläre Ablagerung des Cholesterin, das nekrotische Material der abgestorbenen Makrophagen und die Auflagerung von thrombogenem Material auf entstandenen Intimafissuren wird die Plaque umorganisiert.

Der so entstandene Lumen- und Elastizitätsverlust induziert eine Hypoperfusion und mündet letztlich in einem Mismatch zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf der Kardiomyozyten.

Eine nun einsetzende körperliche Belastung führt zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens (HZV) und der myokardiale Sauerstoffbedarf steigt um den Faktor vier bis fünf.

Die Adaptation des Sauerstoffangebots an den Sauerstoffverbrauch erfolgt nahezu ausschließlich durch eine Steigerung des Koronarflusses. Eine reaktive Vasodilatation bleibt jedoch als Ausdruck der endothelialen Dysfunktion aus. Durch die Zunahme des HZV wird der Scherstress und somit die Belastung auf das Endothel erhöht.

Klinisch präsentiert sich die Koronarstenose sodann als Angina pectoris mit retrothorokalem Schmerz und Dyspnoe als Ausdruck einer kardialen Sauerstoffmangelsituation.

Neben der Sauerstoffdysbalance findet sich häufig die atherosklerotische Ruptur einer vulnerablen Plaque in der Genese der MI. Durch die Plaqueruptur und der damit zusammenhängenden Intimaläsion kommt es zur Freisetzung von subintimalem thrombogenem Gewebe und infolgedessen zu einer Gerinnungsinduktion mit der Ausbildung eines Gefäßthrombus. Die Konsequenz ist eine (sub-) totale Koronarokklusion als Ursache einer akuten Myokardischämie.

Grundsätzlich ist das akute Koronarsyndrom (ACS) unmittelbar vital bedrohlich. Hierunter zusammengefasst werden die instabile Angina pectoris (AP), der MI und der plötzliche Herztod. [4-13]

1.3 Therapie der koronaren Herzerkrankung

Ziele der Therapie in der KHK sind neben einer Reduktion der Symptome, grundsätzlich eine Prognoseverbesserung und die Steigerung der Lebensqualität. Eine Kombination aus Lifestyle-Änderung und pharmakologischer Intervention zielen auf die Reduktion der Plaqueprogression und Plaquestabilisierung ab sowie im Falle einer Plaqueruptur auf die Prävention einer Thrombose. [14]

Die nicht-medikamentöse Therapiestrategie ist als Basis eines Risikofaktorenmanagements unverzichtbar.

Die Verbesserung der Gesamtstoffwechselsituation durch Änderung diätetischer Gewohnheiten und eine konsequente Gewichtsreduktion auf einen BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ sowie ein regelmäßiges körperliches Training sind für jede fettmodifizierende Therapie maßgeblich.

Der Nikotinabusus ist der stärkste unabhängige Prädiktor der KHK. Eine vollständige Nikotinkarenz ist somit die wichtigste präventive Maßnahme. Sie geht einher mit einer Reduktion der Mortalität von 36% nach stattgehabten MI.

Ein weiterer starker Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen ist der Diabetes mellitus. Eine konsequente Reduktion des HbA_{1c} auf einen Wert $<7.0\%$ (53 mmol/mol) im Allgemeinen und eine patientenindividuelle Reduktion des HbA_{1c} auf $<6.5\%$ – 6.9% (48 – 52 mmol/mol) ist hierbei erstrebenswert. [14, 15]

In der medikamentösen Therapie wird die Wirksamkeit einer Pharmakokombination genutzt.

Der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern senkt nachweislich die Wahrscheinlichkeit eines thrombembolischen Ereignisses in den Koronararterien und reduziert das Risiko an einem MI zu versterben. [15]

Die PROCAM-Studie verdeutlichte, dass erhöhte Konzentrationen am LDL-Cholesterin und Triglyzeriden sowie erniedrigte Konzentrationen am kardioprotektiven HDL-Cholesterin unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen. [1, 16]

Statine haben plaquestabilisierenden Effekt. In einer Metaanalyse aus 44 Studien mit 1.230.382 Patienten zeigte sich eine relative Risikoreduktion der

Sterblichkeit um 55% (95%-CI; 46%-67%) bei der Einnahme von Statinen. Es wird eine Senkung der LDL-Cholesterin Serumkonzentration auf Werte unter 70 mg/dl (1.8 mmol/l) empfohlen, respektive eine mindestens 50% Reduktion des LDL-Cholesterin Ausgangswertes, wenn der Zielbereich nicht erreicht werden kann. [14, 17]

Betarezeptorenblocker haben in der Therapie der KHK einen ganz besonderen Stellenwert. Sie senken nachweislich die Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität. Eine große Metaanalyse aus 147 randomisiert kontrollierten Studien (RCT) zeigte einen präventiven Effekt der Betarezeptorenblocker. Besonders im Zeitraum von ein bis zwei Jahren nach MI konnte das Risiko für ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis unter Therapie um annähernd 30% gesenkt werden. Nach diesem Zeitraum ist die Risikoreduktion für alle Antihypertensiva ähnlich. [18]

Diverse Studien zeigten Vorteile in der Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym Hemmern (ACE-Hemmer). Ein therapeutischer Nutzen konnte für die arterielle Hypertonie, die asymptotische linksventrikuläre Dysfunktion, die chronische Herzinsuffizienz sowie nach akutem MI belegt werden. Bei Patienten mit normotonen Blutdruckverhältnissen und erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion konnte für ACE-Hemmer keine zusätzliche Verbesserung der Prognose erreicht werden. [15]

Die Behandlung von Patienten mit ACS stellt grundsätzlich sehr hohe Anforderungen an Diagnostik und Therapie. Eine effektive Behandlungsform der KHK ist die perkutane Koronarintervention (PCI). Die mechanische Rekanalisation ist weit verbreitet und gilt derzeit als Therapie der Wahl zur Revaskularisierung verschlossener Koronargefäße. Sie zählt zu den am häufigsten durchgeführten therapeutischen Prozeduren in der Medizin. [19, 20]

In etwa 80% der Koronarinterventionen erfolgt die Implantation eines Stents. Der Einsatz des Drug-eluting Stents (DES) gilt hierbei als „state of the art“. [21-23]

1.4 Drug-Eluting Stents

Seit der ersten Generation unterliegt der DES einer fortlaufenden Entwicklung. DES sind in der Behandlung der KHK effektiv und sicher und zählen zu den dominierenden Devices im Einsatz in der PCI. Sie bestehen aus einem Metallgerüst und einem Polymer mit medikamentenfreisetzender Beschichtung. [22, 24]

Zu der ersten DES-Generation zählt der Sirolimus beschichtete Cypher-Stent und der Paclitaxel beschichtete Taxus-Stent. Sie besitzen jeweils eine permanente Polymerbeschichtung. Die Strebendicke der Stents liegt bei 132 µm bzw. 140 µm, die Dicke des Polymers bei 22 µm bzw. 13 µm. Mit der zweiten Generation wurde die Strebendicke bereits auf etwa 80 µm bis 90 µm verringert.

Über ihre kontrollierte und kontinuierliche Freisetzung antiproliferativer Substanzen wirken DES hemmend auf eine neointimale Hyperplasie und senken somit das Risiko einer Restenose. Sie sind diesbezüglich den unbeschichteten Metallstents überlegen. [24]

DES besitzen jedoch auch Nachteile. Eine Stentimplantation ist per se traumatisch. Durch die Trauminduktion und die begleitende „response to injury“ Reaktion entsteht im Interventionsbereich eine konsekutive Gerinnungsaktivierung mit Thrombozytenadhäsion. Infolgedessen besteht die Gefahr einer akuten In-Stent-Thrombosen (IST).

Darüberhinaus verursachen die permanent freiliegenden Metallstreben eine verzögerte und unvollständige Heilung der arteriellen Gefäßwand. Dieser Prozess erhöht gleichermaßen das Risiko an IST. Daneben steigern persistierende Inflammationen das Risiko der In-Stent-Restenosen (ISR). [23, 25, 26]

Es wird vermutet, dass ein übermäßig antiproliferativer Effekt mit einer anhaltend chronischen Inflammationsreaktion einhergeht und dies letztlich zu einer endothelialen Dysfunktion und Neoatherosklerosierung führt. [19, 27]

Im Vergleich zu nativen Stenosen zeigen ISR einen etwas anderen Pathomechanismus. Lumenverluste sind hier auf neointimale Proliferation mit beschleunigtem Prozess zurückzuführen. [26, 28, 29]

ISR haben gerade im Hinblick auf PCI-Indikationen bei Hochrisikopatienten und in komplexen Läsionen klinische Relevanz. [30]

Wenngleich DES insgesamt zu einer erhöhten Sicherheit, Effizienz und zu einer Risikoreduktion der Restenoserate geführt haben, kann nicht von einer vollständigen Risikoelimination gesprochen werden.

Zielläsion-Revaskularisationen (Target-Lesion-Revascularization=TLR) und MI bleiben in diesem Zusammenhang relevante Komplikationen.

Gerade bei komplexeren Läsionen liegt die Restenoserate, verglichen mit einfachen Läsionen weiterhin im zweistelligen Bereich. Bis zu 15% der behandelten Patienten müssen sich aufgrund einer ISR innerhalb eines Jahres nach Index-PCI einer Revaskularisation unterziehen. [21, 31-35]

Darüber hinaus besteht ein Zusammenhang zwischen TLR und dem intervenierten Koronararteriensegment, dem Gefäßdurchmesser der gestenteten Läsion und dem morphologischen Muster der Restenose. [31, 36, 37]

Unter Experten herrscht ein allgemeiner Konsens darüber, dass ein dauerhaftes Metallgerüst jenseits einer mechanischen Unterstützung für das Gefäßremodeling und die Wirkstofffreisetzung langfristig mit Nachteilen vergesellschaftet ist. Der permanent einliegende, starre Metallcage erschwert die natürliche koronare Vasomotion. Zudem fehlen nennenswerte Vorteile eines permanenten Stents. Zusammenfassend erfährt also auch die jüngste Stentgeneration Limitationen und beeinträchtigt die Langzeitsicherheit der DES. Die Lösung scheint wohlwiegend nicht ideal. [13, 26]

Seit einigen Jahren finden zunehmend neuere, vollständig selbstauflösende Gefäßstützen, sogenannte „Scaffolds“, Anwendung in der Behandlung der KHK. [22]

1.5 Bioabsorbierbare Stents

Nach DES ist mit bioresorbierbaren Stents ein weiterer Schritt in der interventionellen Behandlung von Koronarstenosen gemacht worden. Bioresorbierbare Gefäßstützen (Bioresorbable vascular scaffold, BVS) sollen die Gefäßintegrität erhalten und Langzeitdefizite metallischer Koronarstents überwinden. [29]

Das Konzept einer intermediären und somit zeitlich begrenzten mechanischen Gefäßstütze erscheint attraktiv. Eine mögliche Überlegenheit gegenüber permanent implantierten Stents zeichnet sich hinsichtlich der Erhaltung der physiologischen Beweglichkeit aus. [22, 38]

Biabsorbierbare Stents hinterlassen nach ihrer Degradation keinen Fremdkörper, sodass die natürliche Vasomotion des Gefäßes nach einem bestimmten Zeitintervall wiederhergestellt wird. [22, 23]

Zudem wird der Zugangsweg für potentielle Bypassanastomosen im Rahmen eines möglicherweise notwendigen koronararteriellen Bypasses bei Patienten mit schwerer KHK erleichtert. [29]

Abbildung 2 zeigt ein typisches Resorptionsprofil eines bioabsorbierbaren Scaffolds. Zunächst behält das bioresorbierbare Polymer seine vorgesehene Funktion („functional time“). Die Degradation des Scaffolds („disappearance time“) ist abhängig vom jeweiligen Device nach etwa 24 Monaten vollzogen. Für Abbotts Absorb 1.1 erfolgt die vollständige Degradation im Zeitraum von 24-48 Monaten.

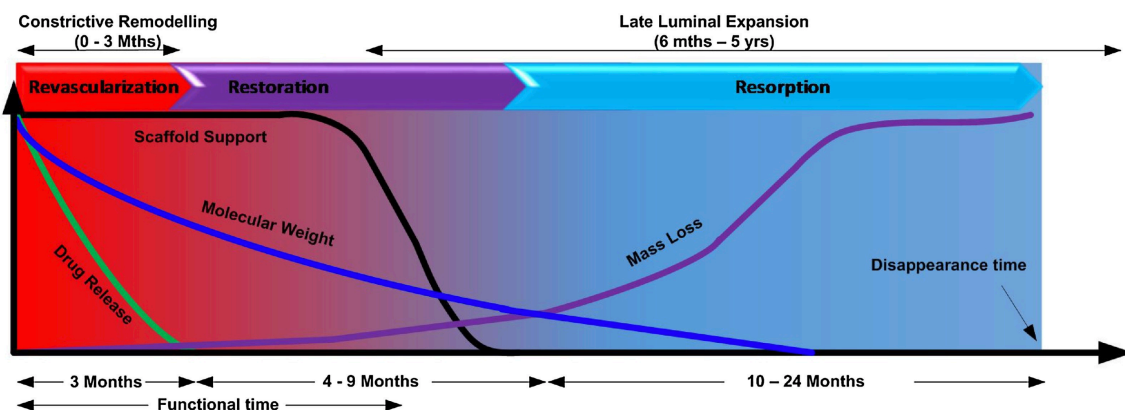
Sowohl während der funktionellen Zeit, als auch der vollständigen Resorption verliert das Scaffold die mechanische Integrität. Dies geht mit einem funktionellen Verlust und einer simultanen Liberation von Abbauprodukten einher.

In der Revaskularisationsphase kommt es während der ersten drei Monate zu einer kontrollierten Medikamentenfreisetzung. Zum Zeitpunkt der Implantation verfügt der Stent über Eigenschaften der maximalen Stützfunktion, einem maximalen Wirkstoffgehalt und maximaler molekularer Masse. Die molekulare Masse nimmt mit der Zeit ab. Die amorphen Ketten des semikristallinen PLA-Polymer unterliegen einer hydrolytischen Spaltung. Die Zunahme der Wasserpermeation führt zu einer kontinuierlichen Quellung. Die Wiederherstellungsphase geht einher mit signifikanten Verlusten des Molekulargewichts und der Abnahme der Stützfunktion des Scaffolds.

Die mechanische Belastung der Arterienwand durch den Stent lässt nach. In der Resorptionsphase nimmt die molekulare Masse des Polymers weiter ab. Die durch die Depolymerisation entstandenen kurzzeitigen Oligomere werden resorbiert bis das Scaffold schließlich vollständig verschwunden ist. [13]

Abbildung 2. Degradation eines BVS

modifiziert nach [13]



5-Jahres-Studien nach Absorb-BVS Implantation weisen auf ein günstiges Wirkungsprofil hin. Dies liegt begründet in einer endothelial bedingten Vasodilatation, einer späten Lumenvergrößerung und einer scheinbar stabilen Bildung der Neointima. Letztlich könnte dies zur Reduktion von Spätkomplikationen wie ISR und IST führen und somit das Langzeit-Outcome positiv beeinflussen.

Auch auf eine möglicherweise prolongierte duale Thrombozytenaggregationshemmung, die über den empfohlenen Zeitraum von mindestens sechs bis zwölf Monate hinausgeht, kann unter Umständen der restitutio ad integrum verzichtet werden. [34]

2. ZIELSETZUNG

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lagen, sofern bekannt, keine wissenschaftlichen Daten zu Restenosemorphologien nach Implantation eines bioabsorbierbaren Stents vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beurteilung der Restenosemuster und deren unabhängiger Prädiktoren nach Implantation des Absorb-BVS (Absorb 1.1, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA).

3. METHODIK

3.1 Studiendesign

Bei den vorliegenden Daten handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse einer Patientensubpopulation aus dem Ghost-EU Register (**G**auging coronary **H**ealing with bioresorbable **S**caffolding platforms in **E**urope).

Das Ghost-EU Register ist ein europäisches, multizentrisches, nicht randomisiertes Register, das den bioresorbierbaren Scaffold im klinischen Alltag evaluiert. [39]

3.2 Patientenpopulation

Im Zeitraum von November 2011 bis Januar 2014 wurden insgesamt 1.189 Patienten an zehn medizinischen Hochleistungszentren in Europa mit dem Absorb-BVS behandelt und in das Ghost-EU Register eingeschlossen.

Sieben der zehn Zentren nahmen an einer Substudie mit insgesamt 668 Patienten teil. Schlussendlich lagen bei 166 Patienten angiographische Follow-up Daten mindestens drei bis zwölf Monate nach BVS-Implantation vor.

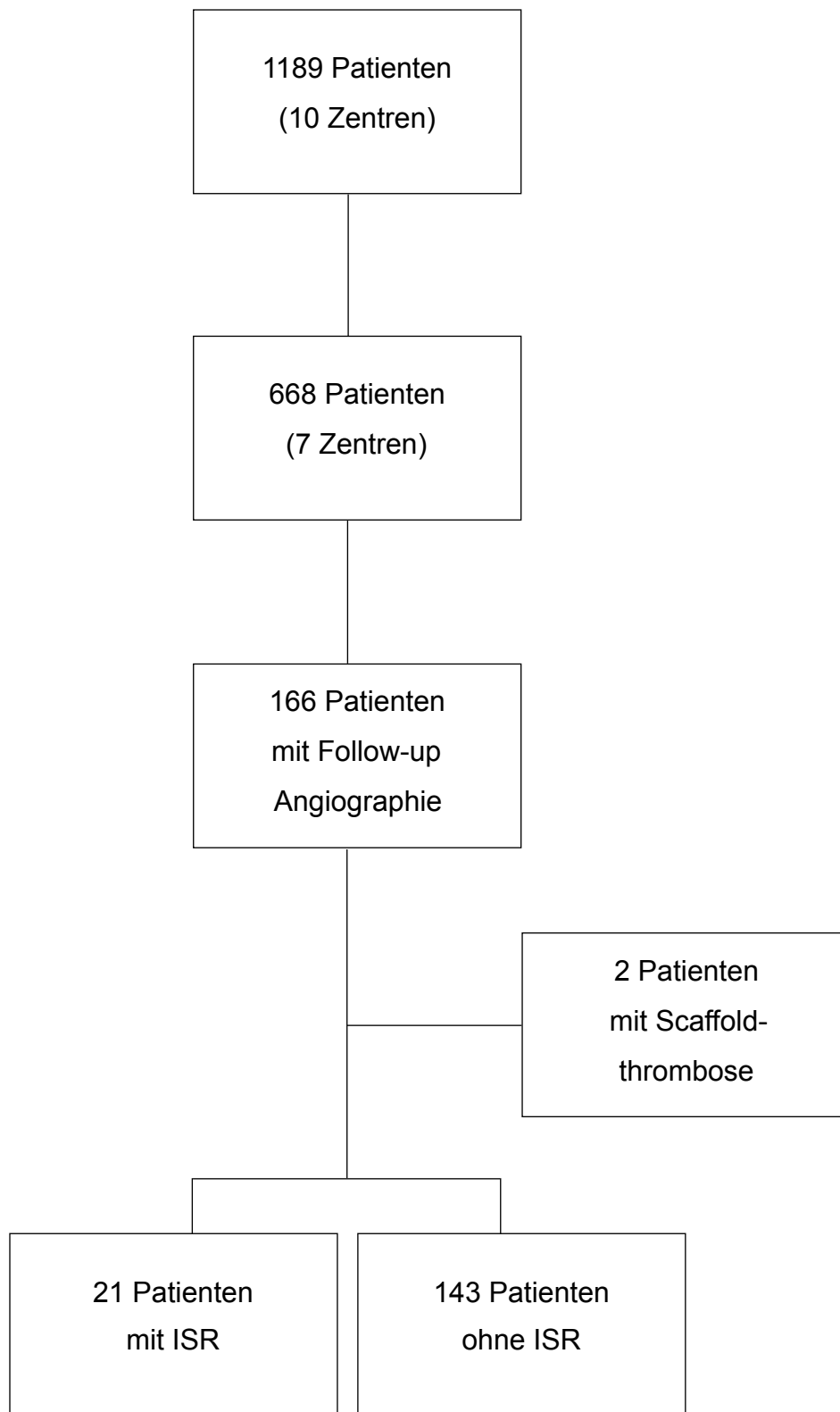
Die vorliegende Datenauswertung erfolgte aus 164 Patienten (insgesamt 200 Läsionen), die die Kriterien einer Follow-up Angiographie erfüllten, Abbildung 3.

Die Indikation zur Durchführung angiographischer Kontrollen und Erhebung der Daten erfolgte bei Patienten mit klinischer Symptomatik oder elektiven Interventionen weiterer Zielläsionen sowie geplanter angiographischer Untersuchungen.

Die erhobenen Daten aus Index-PCI und Follow-up Angiographie wurden dem Corelab am Klinikum der Universität Großhadern zur Verfügung gestellt.

Nach Zustimmung der zuständigen lokalen Ethikkomitees der teilnehmenden Zentren wurden klinische und prozedurale Daten unter Wahrung der Patienten-anonymität zur retrospektiven Auswertung herangezogen. Unter diesen Bedingungen konnte auf eine nachträgliche Patienteneinwilligungen verzichtet werden.

Abbildung 3. Darstellung der Patientenpopulation



3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es erfolgte der Einschluss von 164 Patienten mit angiographischem Follow-up nach einem Zeitraum von mindestens drei bis zwölf Monaten.

Zwei Patienten wurden infolge einer Scaffoldthrombose ausgeschlossen.

3.4 Studienendpunkte

Primäre Studienendpunkte wurden anhand morphologischer Restenosemuster festgelegt.

Sekundäre Endpunkte waren Minimaler Lumendiameter (MLD), Late Lumen Loss (LLL), Diameterstenose (DS) und das klinische Outcome.

In einer Multivarianten Analyse wurden unabhängige Prädiktoren untersucht.

3.5 Definitionen

Stentstenose (In-Stent-Restenose, ISR)

Ohne Prozentangabe in der Regel 50% Koronarverengung, andernfalls Angabe des Prozentsatzes

Binäre Stenose

Diameterstenosen (DS) $\geq 50\%$ innerhalb des BVS und/ oder 5 mm proximal und distal des BVS

Referenzdiameter (RD)

Durchmesser in Millimeter (mm) der proximal des Stents benachbarten „gesunden“ Segmenten

Minimaler Lumendiameter (MLD)

Kleinster Stenosedurchmesser in Millimeter (mm) in BVS

In-Segment-MLD

Kleinster Stenosedurchmesser in Millimeter (mm) im Segment

Late Lumen Loss (LLL)

Differenz des MLD in Millimeter (mm) in BVS post-PCI und zum Zeitpunkt der Verlaufsangiographie

In-Segment-LLL

Differenz des MLD in Millimeter (mm) im Segment post-PCI und zum Zeitpunkt der Verlaufsangiographie

Zielläsion-Revaskularisation - Target Lesion Revascularisation (TLR)

Häufigkeit einer erneuten PCI des dilatierten Gefäßabschnittes aufgrund einer Restenose einschließlich jeweils 5 mm proximal und distal der behandelten Läsion

Zielläsionsversagen - Target Lesion Failure (TLF)

Kardialer Tod, Target Vessel (TV)-MI oder TLR-MI der Zielläsion

Stenosemorphologie

Die Definition der Stenosemuster erfolgt anhand der Klassifikation nach Mehran, Abbildung 4. Die Einteilung der ISR erfolgt in vier Typen: [40, 41, 42]

Typ I: Fokal

IA- Lücke: in der Lücke zwischen zwei Stents

IB- Rand: am proximalen oder distalen Stentrand

IC- Fokal: im Stent, Läsionslänge ≤ 10 mm

ID- Multifokal: am proximalen und distalen Stentende, Läsionslänge ≥ 10 mm

Typ II: Diffus-Intra-Stent

beschränkt auf Stent ohne Anteile außerhalb der Stentenden, Läsionslänge ≥ 10 mm

Typ III: Diffus-Proliferativ

Ausdehnung außerhalb der Stentenden, Läsionslänge ≥ 10 mm

Typ IV: Verschluss

Totale Okklusion

ISR Typ I - Fokal



Typ IA - Lücke

Typ IB - Rand



Typ IC - Fokal

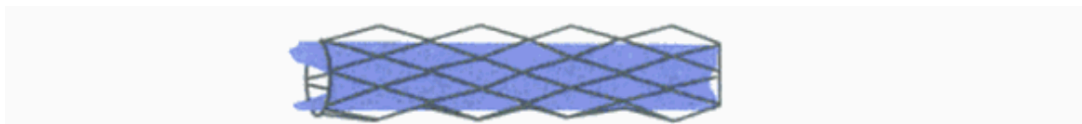
Typ ID - Multifokal

ISR Typ II, III, IV - Diffus



Typ II - Intra-Stent

Typ III - Proliferativ



Typ IV - Verschluss

Stenoseklassifizierung der ACC/AHA [28]

Typ A

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| - umschrieben (<10 mm Länge) | - kein oder wenig Kalk |
| - konzentrisch | - entfernt vom Osmium |
| - glatt konturiert | - kein Abgang von Seitenästen |
| - leicht erreichbar | - kein Thrombus |
| - wenig anguliert (<45°) | |

Typ B1 und B2

(B1 bei einem, B2 bei mehr als einem Kriterium)

- | | |
|------------------------------|--------------------------------------|
| - tubuläre Stenose | - geringe bis ausgedehnte Verkalkung |
| - exzentrische Stenose | |
| - irreguläre Stenose | - Ostiumstenose |
| - geschlängeltes Gefäß | - Bifurkationsstenose |
| - stark anguliert (>45°<90°) | - sichtbarer Thrombus |

Typ C

- | | |
|----------------------------------|---|
| - diffuse Stenose (>20 mm Länge) | - Einbeziehung eines großen Seitenastes |
| - stark geschlängeltes Gefäß | - degenerativ veränderter Bypass |
| - starke Angulierung (>90°) | - Gefäßverschluss |

3.6 Studiendevise

Der Absorb BVS (Absorb 1.1, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) ist ein vollständig bioresorbierbares Scaffold. Das Design ähnelt dem eines Metallstents. Das Grundgerüst bildet ein Poly-L-lactid (PLLA) Polymer.

Die medikamentenfreisetzende Beschichtung besteht aus einem amorphen Poly-D-L-lactid (PDLLA)-Polymer mit einer kontrollierten Freisetzung von Everolimus ($100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Die Strebendicke beträgt $155 \mu\text{m}$ und die Strebendbreite misst größenabhängig zwischen $188\text{-}213 \mu\text{m}$.

Die vollständige Bioresorption des Gerüsts (PLLA) und der Beschichtung (PDLLA) erfolgt nach etwa zwei bis vier Jahren in das Degradationsprodukt Laktat. Der Stent ist röntgentransparent. Eine Visualisierung wird durch zwei Platinmarker an den Stentenden ermöglicht. Sie dienen der radiographischen Identifizierung des Stents.

Abbildung 5 zeigt die Architektur des Absorb BVS im High-Resolution Mikroskop. In Abbildung 6 und 7 sind exemplarisch die Unterschiede in der radiographischen Darstellung des Absorb-Stents verglichen mit dem DES Xience-Stent dargestellt. [13, 24, 39]

Abbildung 5. Architektur Absorb BVS

modifiziert nach [43]

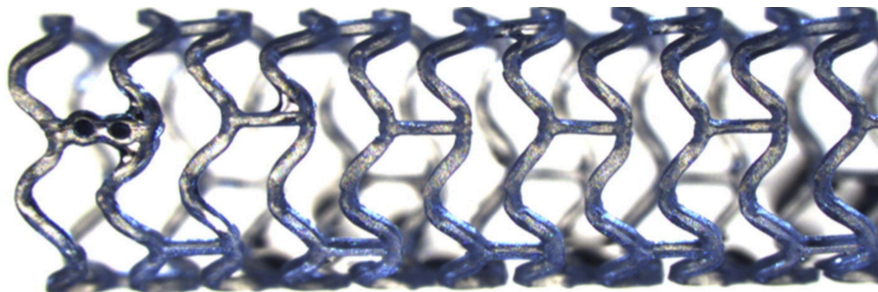


Abbildung 6. Radiographische Darstellung Xience-Stent

modifiziert nach [13]

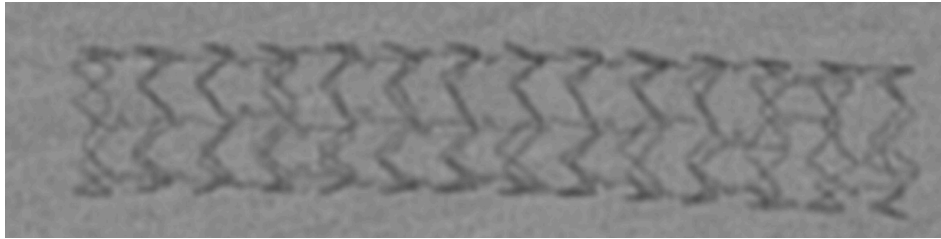
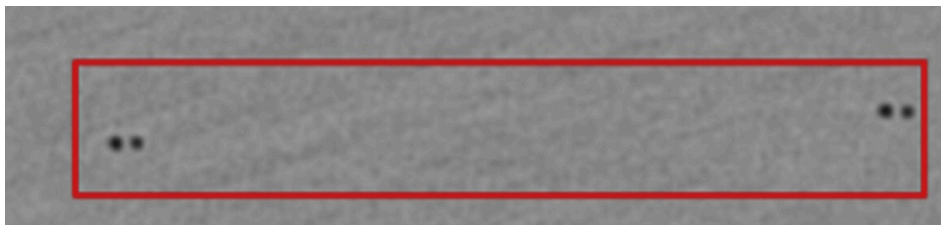


Abbildung 7. Radiographische Darstellung Absorb-Stent

modifiziert nach [13]



3.7 Prozedurale Daten und Follow-up

Alle Koronarinterventionen erfolgten gemäß aktueller Standards. Im Ermessen des Operators lagen die Entscheidungen hinsichtlich spezieller prozeduraler Vorgehensweisen wie beispielsweise einer notwendigen Prä- oder Post-dilatation der Stenose.

Eine Prädilatation erfolgte bei 98% der Patientenpopulation. Sofern keine dauerhafte duale Antiplättchentherapie (DAPT) vorlag, wurde präinterventionell als loading dose Acetylsalicylsäure 250-500 mg verabreicht, gefolgt von einer postinterventionellen täglichen Einnahme von 75-100 mg. Zusätzlich wurde Clopidogrel 600 mg oder Prasugrel 60 mg oder Ticagrelor 180 mg vor oder unmittelbar post-PCI verabreicht, gefolgt von einer täglichen Dosis von Clopidogrel 75 mg oder Prasugrel 10 mg oder Ticagrelor 2x90 mg. Eine DAPT wurde für mindestens sechs bis zwölf Monate gemäß der Guidelines of European Society of Cardiology (ESC), American Heart Association (AHA) und American College of Cardiology (ACC) empfohlen.

Die Behandlung mittels Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren lag in der Entscheidung des Operators.

Das klinische Follow-up erfolgte gemäß festgelegten, standortspezifischen Richtlinien durch persönlichen oder telefonischen Kontakt für das Auftreten unerwünschter kardialer Ereignisse, einschließlich nicht-kardialer Todesursachen, MI und erneuter Revaskularisation.

Ferner erfolgte, wenn nötig, eine Kontaktaufnahme zu Patienten oder deren behandelnden Ärzten. [39, 44]

3.8 Quantitative Koronaranalyse

Die quantitative Koronaranalyse (QCA) erfolgte offline mittels Medis QAngio XA 7.3 Software (Medis medical imaging system, Leiden, Niederlande) am QCA Core Lab am Klinikum der Universität München. Die Daten lagen im DICOM-Format vor.

Für jede Läsion wurden Messungen jeweils vor und nach der Intervention, in der Index-PCI und der Follow-up Angiographie erhoben. Hierzu wurden nach Möglichkeit jeweils identische Projektionen selektiert.

Zu Beginn jeder Analyse wurde die kontrastmittelgefüllte Katheterspitze kalibriert. Die Position der Stentmarkierung lag in der QCA-Software 1 mm außerhalb der proximalen und distalen Platinmarker. Für die exakte Kalibrierung war die Kenntnis des Katheterdurchmessers obligat. Der Ballon der zuletzt durchgeführten Postdilatation wurde als vollständige Stentexpansion definiert. In allen Messungen erfolgte jeweils die Analyse der „in-Stent“ und „in-Segment“ Levels.

Das Areal „in-Segment“ umfasst das gestentete Segment mit den jeweils distal und proximal angrenzenden Bereichen von jeweils 5 mm.

Berechnet wurden der interpolierte Referenzdiameter (RD) und die Standardparameter MLD, akuter Lumengewinn, DS und LLL.

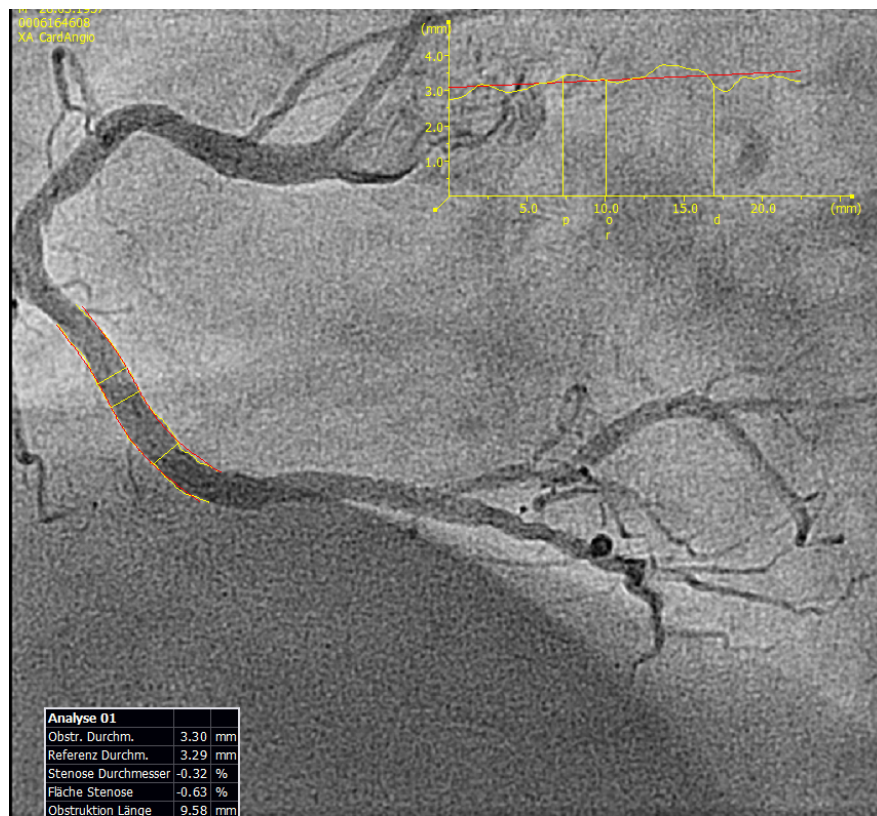
In der Follow-up Angiographie wurde die Messung stets vor einer potentiell notwendigen Zielläsionsintervention quantifiziert.

Abbildungen 8 und 9 zeigen Messungen der Zielläsion prä-PCI und post-PCI am Beispiel der RCA (right coronary artery).

Abbildung 8. QCA-Messung prä-PCI



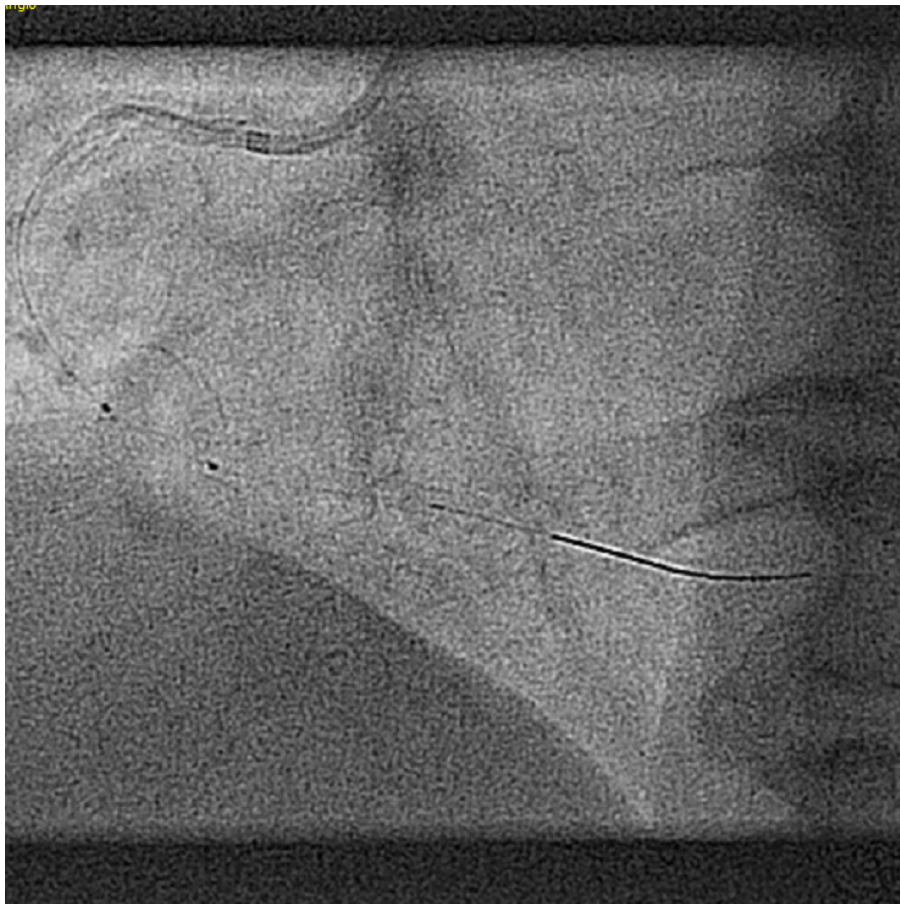
Abbildung 9. QCA-Messung post-PCI



- “o” repräsentiert die Obstruktion und entspricht dem MLD
- “r” repräsentiert den interpolierten RD und entspricht der Gefäßgröße
- “p” repräsentiert das proximale Ende der Stenose
- “d” repräsentiert das distale Ende der Stenose

Abbildung 10 zeigt die röntgendichten Platinmarker des sonst radiographisch nicht sichtbaren Stents mit einliegendem Führungsdraht in der RCA.

Abbildung 10. Absorb-Stent



Die Präzision der Messungen war abhängig von der Abwesenheit einer Gefäßüberlappung oder Gefäßverkürzung, dem Vorhandensein identischer oder ähnlicher Bildebenen des Gefäßsegments und der Genauigkeit der Kalibrierung.

3.9 Statistische Auswertung

Bezogen auf das Vorhandensein einer Restenose wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mittels T-Test (Student's T-Test) auf Signifikanz geprüft. Ein p-Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant erachtet.

Die Darlegung der kontinuierlichen Variablen erfolgte als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD). Die Variablen wurden mittels T-Tests oder dem Wilcoxon-Test verglichen.

Kategorische Variablen wurden als Anzahl oder Proportion (%) dargestellt und per Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fischer T-Test (bei erwarteten Zahlenwerten < 5) verglichen.

Die Beurteilung unabhängiger Prädiktoren der Restenose erfolgte mittels Anwendung eines logistischen Regressionsmodells einschließlich aller klinischer Baseline- und angiographischer Daten sowie prozeduraler Variablen mit einem dokumentierten p-Wert $<0,1$ in einer univariaten Analyse.

Für die statistische Auswertung wurde die Software R-Statistics, (Version 3.1.0) verwendet.

4. ERGEBNISSE

4.1 Baseline und Läsionscharakteristika

Insgesamt wurden 164 Patienten mit verfügbarer Follow-up Angiographie mindestens drei bis zwölf Monate nach BVS-Implantation untersucht. Die Gesamtzahl der analysierten Läsionen betrug 200.

Tabelle 1 und 2 zeigen zusammengefasst Baseline Charakteristika wie auch angiographische und prozedurale Daten.

Beide Patientengruppen waren hinsichtlich des Baselineprofils vergleichbar mit Ausnahme einer zu Grunde liegenden Diabetes mellitus oder chronischer Nierenerkrankung und der Inzidenz eines ACS.

Das mittlere Alter der untersuchten Patienten lag bei 62.1 ± 10.7 Jahren (Tabelle 1).

Patienten mit in-BVS-Restenose (IBR) waren signifikant häufiger an Diabetes mellitus (47.6% und 25.2%, $p=0.03$) und chronischer Nierenerkrankung (33.3% und 15.4%, $p=0.04$) erkrankt.

Patienten ohne IBR zeigten jedoch bei klinischer Präsentation weniger Inzidenz für ein ACS, als Patienten mit IBR (28.7 % und 9.5%, $p=0.07$).

In der Follow-up Angiographie präsentierten sich 143 Patienten (87.2%) ohne IBR. 21 Patienten (12.8%) zeigten eine angiographische IBR in 30 Läsionen. Insgesamt erhielten allerdings 27 Patienten eine Revaskularisation der Zielläsion bei klinisch relevanter Koronarstenose (TLR-Rate 16.5%), Abbildung 11.

Patienten mit IBR wurden während der Index-PCI signifikant häufiger an In-Stentstenosen behandelt (13.3% und 2.4%, $p \leq 0.01$).

Zudem zeigten Patienten mit IBR signifikant höhere Maximaldrücke (atm) in der Durchführung der Postdilatation (19.8 ± 8.1 und 15.3 ± 5.8 , $p < 0.01$).

Vordehnungen in der Index-PCI zeigten sich weniger häufig bei Patienten ohne IBR (86.7% und 95.3%, $p=0.07$).

Überdies war die implantierte totale Stentlänge bei Patienten mit IBR größer. Es wurden Stents mit einem Diameter von 3.2 ± 0.4 mm und einer Länge von 31.2 ± 21.8 mm implantiert.

Im Mittel waren für 1.4 ± 0.7 mit BVS behandelte Läsionen keine Unterschiede in den Gruppen (Tabelle 2).

Abbildung 11. Restenose und Zielläsion-Revaskularisation in Follow-up Angiographie

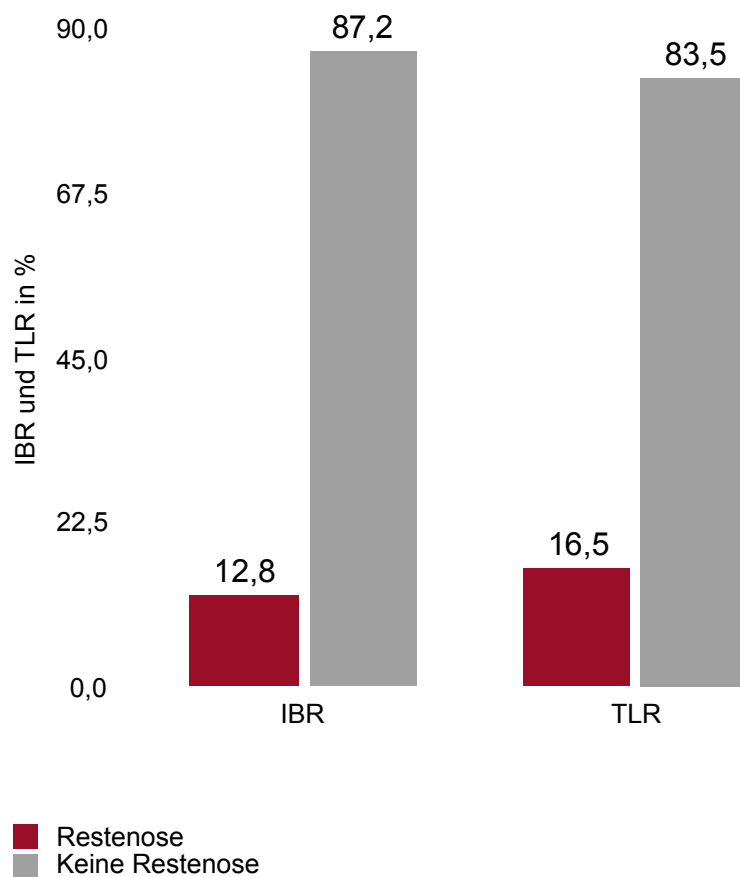


Tabelle 1. Baseline Charakteristika

	total n=164	mit IBR n=21	ohne IBR n=143	p-Wert
Alter (in Jahren)	62.1±10.7	59.6±14.3	62.5±10.1	0.37
Männliches Geschlecht	131 (79.9)	15 (71.4)	116 (81.1)	0.30
Diabetes mellitus	46 (28.0)	10 (47.6)	36 (25.2)	0.03
Raucher	46 (28.0)	5 (23.8)	41 (28.7)	0.64
Arterieller Hypertonus	131 (79.9)	17 (80.9)	114 (79.7)	0.90
Hypercholesterinämie	93 (56.7)	14 (66.7)	79 (55.2)	0.32
Positive Familienanamnese für KHK	59 (36.0)	8 (38.1)	51 (35.7)	0.83
Chronische Niereninsuffizienz	29 (17.7)	7 (33.3)	22 (15.4)	0.04
Koronarinterventionen in der Vorgeschichte	70 (42.7)	12 (57.1)	58 (40.6)	0.15
Aortokoronarer Bypass in der Vorgeschichte	12 (7.3)	3 (14.3)	9 (6.3)	0.19
Schlaganfall in der Vorgeschichte	5 (3.0)	0 (0.0)	5 (3.5)	0.85
ACS bei klinischer Präsentation	43 (26.2)	2 (9.5)	41 (28.7)	0.07
Mehrf Gefäßerkrankung	91 (55.5)	11 (52.4)	80 (55.9)	0.76
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤ 30%	6 (4.0)	1 (5.0)	5 (3.8)	0.80
Syntax score	13.2±9.3	13.5±9.3	13.1±9.4	0.86
Zielgefäß				0.54
LAD	88 (53.7)	11 (52.4)	77 (53.8)	
LCX	35 (21.3)	3 (14.3)	32 (22.4)	
RCA	41 (25.0)	7 (33.3)	34 (23.8)	

Tabelle 2. Angiographische und prozedurale Daten

	Läsion total n=200	mit IBR n=30	ohne IBR n=170	p-Wert
BVS Läsion	1.4±0.7	1.3±0.6	1.4±0.8	0.30
Komplexe Läsion (B2/C)	113 (56.5)	19 (66.3)	94 (65.3)	0.14
Restenotische Läsion	8 (4.1)	4 (13.3)	4 (2.4)	<0.01
Bifurkationsläsion	41 (20.5)	7 (23.3)	34 (20.0)	0.68
Chronischer Läsionsverschluss	17 (8.6)	2 (11.8)	15 (9.0)	0.68
Intrakoronare Bildgebung	59 (29.5)	10 (33.3)	49 (28.8)	0.34
Implantierter BVS Diameter, in mm	3.1±0.4	3.2±0.4	3.1±0.4	0.38
Total implantierte BVS Länge, in mm	31.2±21.8	36.7±27.3	30.3±20.6	0.23
BVS Überlappung	42 (21.0)	33 (19.4)	9 (30.0)	0.19
Prädilatation	188 (94.0)	26 (86.7)	162 (95.3)	0.07
Postdilatation	64 (32.0)	13 (56.7)	51 (30.0)	<0.01
Maximaler Ballondruck, in atm.	16.0±6.4	19.8±8.1	15.3±5.8	<0.01
Ballondruck Postdilatation, in mm	3.4±1.6	3.2±0.5	3.4±1.8	0.30
zusätzliche DES Anwendung	42 (25.2)	4 (19.0)	38 (26.0)	0.49

4.2 Qualitative und quantitative Koronaranalyse

Das zeitliche Intervall der Follow-up Angiographien war für beide Gruppen mit und ohne IBR vergleichbar (277.7 ± 114.3 Tage und 239.7 ± 118.1 Tage; $p=0.29$).

Die Daten der erhobenen QCA-Messungen zur Baseline und Follow-up Angiographie sind in Tabelle 3 dargestellt.

In der Index-PCI zeigten sich vor und nach PCI keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen mit und ohne IBR hinsichtlich des Gefäßdurchmessers ($p=0.09$).

In der Follow-up Angiographie waren die Parameter MLD, DS, LLL sowohl jeweils für in-BVS, als auch in-Segment Analysen in beiden Gruppen statistisch signifikant.

Patienten mit IBR zeigten hier in den in-BVS Analysen signifikant geringere in-BVS MLD als Patienten ohne IBR (1.3 ± 0.5 und 2.2 ± 0.5 , $p<0.01$), Abbildung 12.

Weiter zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an in-BVS Diameterstenosen ($28.2 \pm 15.8\%$ und $15.0 \pm 12.3\%$, $p<0.01$) bei Patienten mit IBR, als bei Patienten ohne IBR, Abbildung 13.

Ebenso waren sowohl der in-BVS-LLL (1.0 ± 0.6 mm und 0.04 ± 0.5 mm, $p<0.01$) als auch der in-Segment-LLL für Patienten mit IBR signifikant (1.0 ± 0.5 und 0.03 ± 0.5 , $p<0.01$), Abbildung 14.

Tabelle 3. Quantitative Koronaranalyse Baseline und Follow-up Angiographie [73]

	Total	mit IBR n=30	ohne IBR n=170	p-Wert
Vor Index-PCI				
Gefäßgröße, in mm	2.4±0.5	2.4±0.6	2.6±0.4	0.09
Minimaler Lumendiameter, in mm	1.0±0.6	1.0±0.5	1.0±0.56	0.60
Diameterstenose, in mm	59.6±21.2	59.5±21.3	60.2±21.2	0.88
Nach Index-PCI				
Minimaler Lumendiameter, in mm				
In-BVS	2.2±0.5	2.5±0.5	2.2±0.5	0.79
In-Segment	2.1±0.5	2.1±0.5	2.2±0.5	0.96
Diameterstenose, in mm				
In-BVS	12.9±9.7	14.1±10.2	12.7±9.7	0.50
In-Segment	15.9±10.7	18.0±10.7	15.5±10.7	0.25
Akuter Lumengewinn, in mm	1.2±0.6	1.2±0.6	1.2±0.6	0.78
Follow-up Angiographie				
Minimaler Lumendiameter, in mm				
In-BVS	2.0±0.6	1.3±0.5	2.2±0.5	<0.01
In-Segment	2.0±0.6	1.1±0.3	2.1±0.5	<0.01
Diameterstenose, in %				
In-BVS	20.8±18.4	28.2±15.8	15.0±12.3	<0.01
In-Segment	24.0±18.9	57.3±9.5	17.6±12.3	<0.01
Später Lumenverlust, in mm				
In-BVS	0.2±0.6	1.0±0.6	0.04±0.5	<0.01
In-Segment	0.2±0.6	1.0±0.5	0.03±0.5	<0.01

Abbildung 12. Minimaler Lumendiameter in Follow-up Angiographie

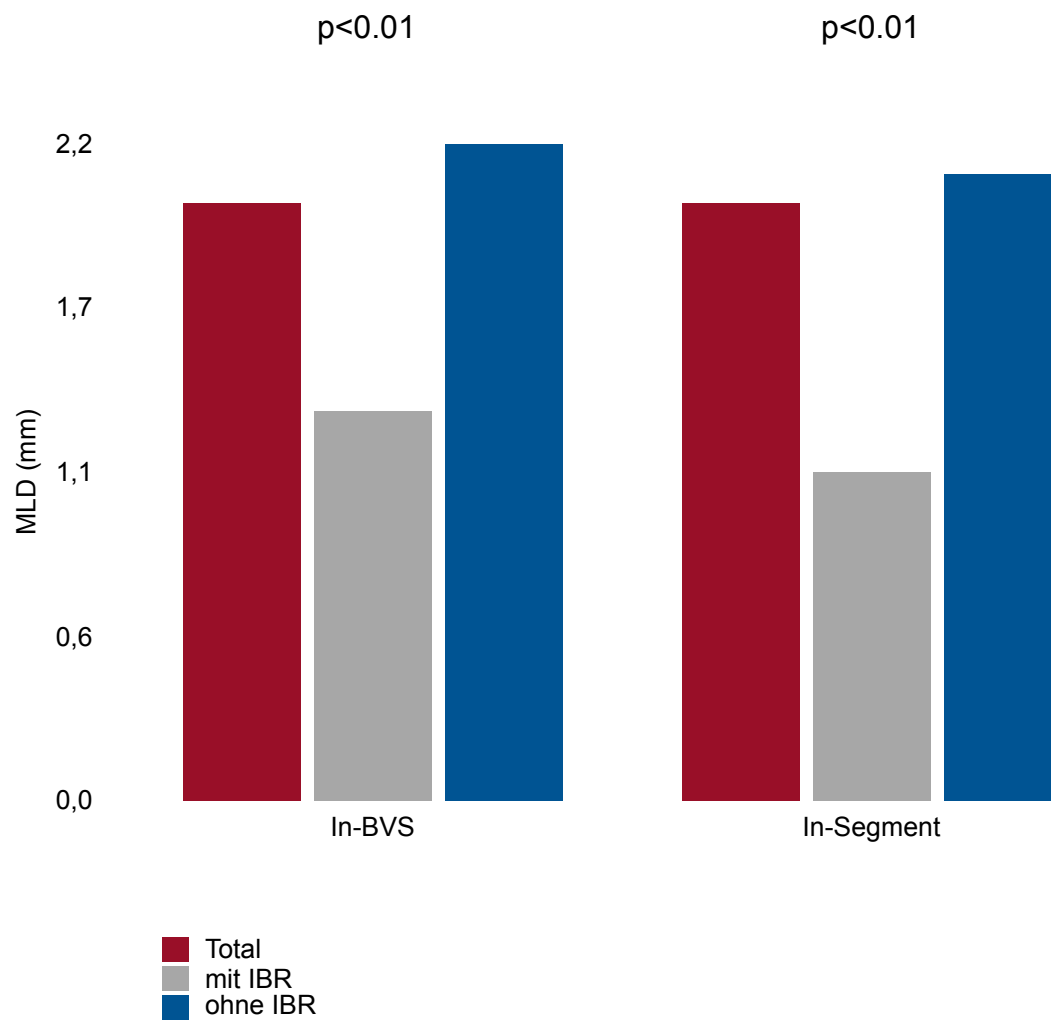


Abbildung 13. Diameterstenose in Follow-up Angiographie

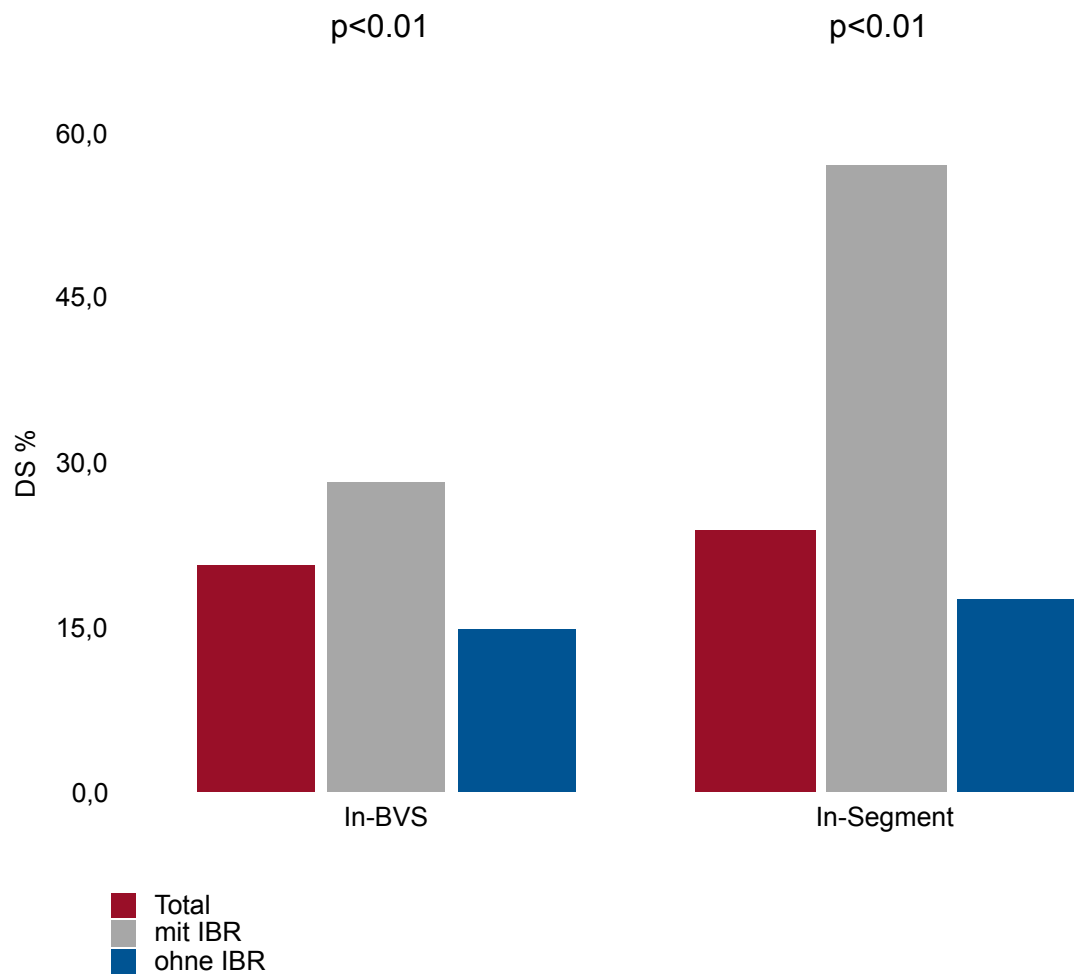
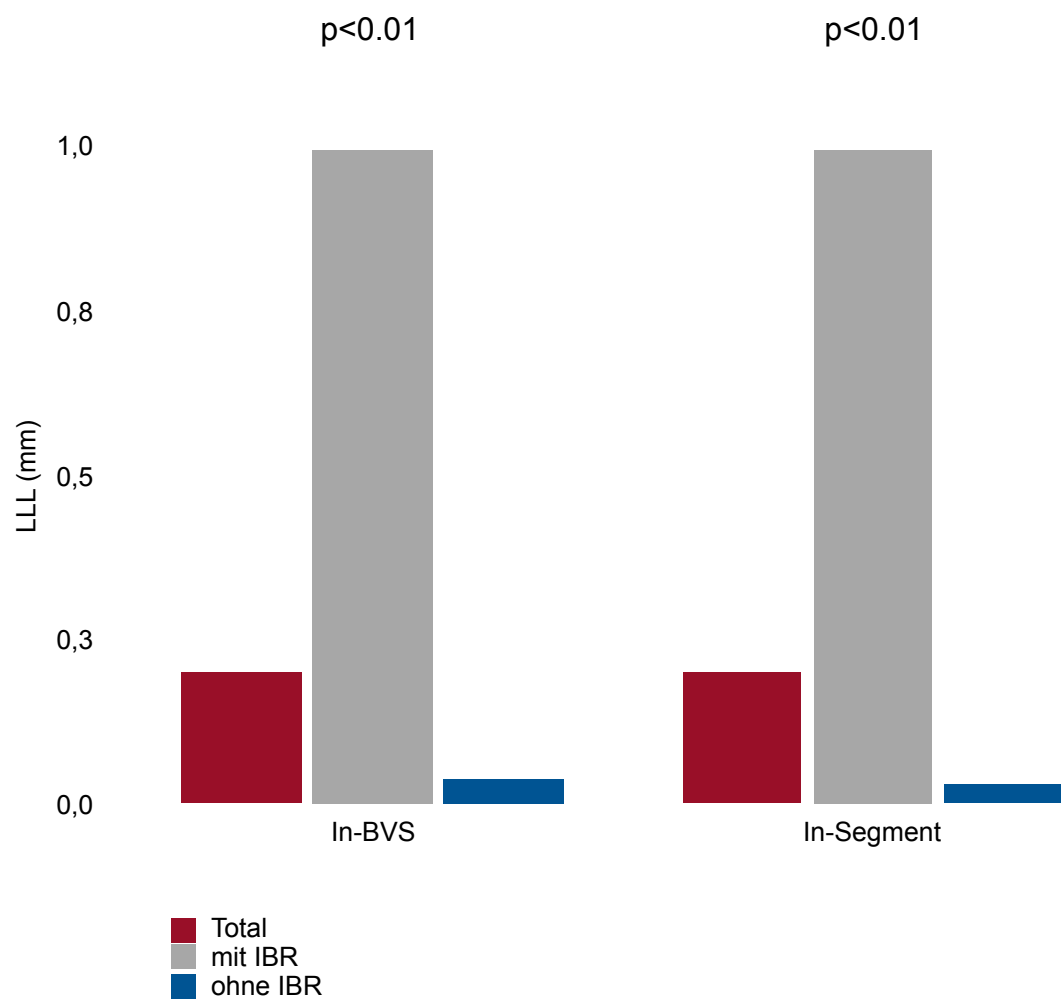


Abbildung 14. Später Lumenverlust in Follow-up Angiographie



Die Restenoserate lag bei 12.7%. Insgesamt 27 Patienten (16.5%) unterzogen sich einer TLR. Bei insgesamt 11 Patienten erfolgte trotz einer angiographischen Stenose <50% eine TLR. Dem zugrunde liegend war die Entwicklung zweier Aneurysmata innerhalb des BVS und dazu eine innerhalb des BVS als visuell signifikant beurteilte Stenose.

Die morphologische Verteilung der Stenosen ist in Tabelle 4 und in Abbildung 15 dargestellt. Der am häufigsten vorliegende Typ war eine fokale Stenose (86,7%). 75% der Population mit fokaler IBR wurden an einer TLR behandelt. Diffuse Type II Stenosemuster fanden sich bei 13.3% der Population. Proliferative oder okklusive Stenosen lagen nicht vor.

Mittels multivariater Analyse wurde als stärkster unabhängiger Prädiktor einer IBR ein Gefäßdurchmesser <2.46 mm im Median identifiziert (OR 5.49, 95% CI 1.6-18.8, $p < 0.01$).

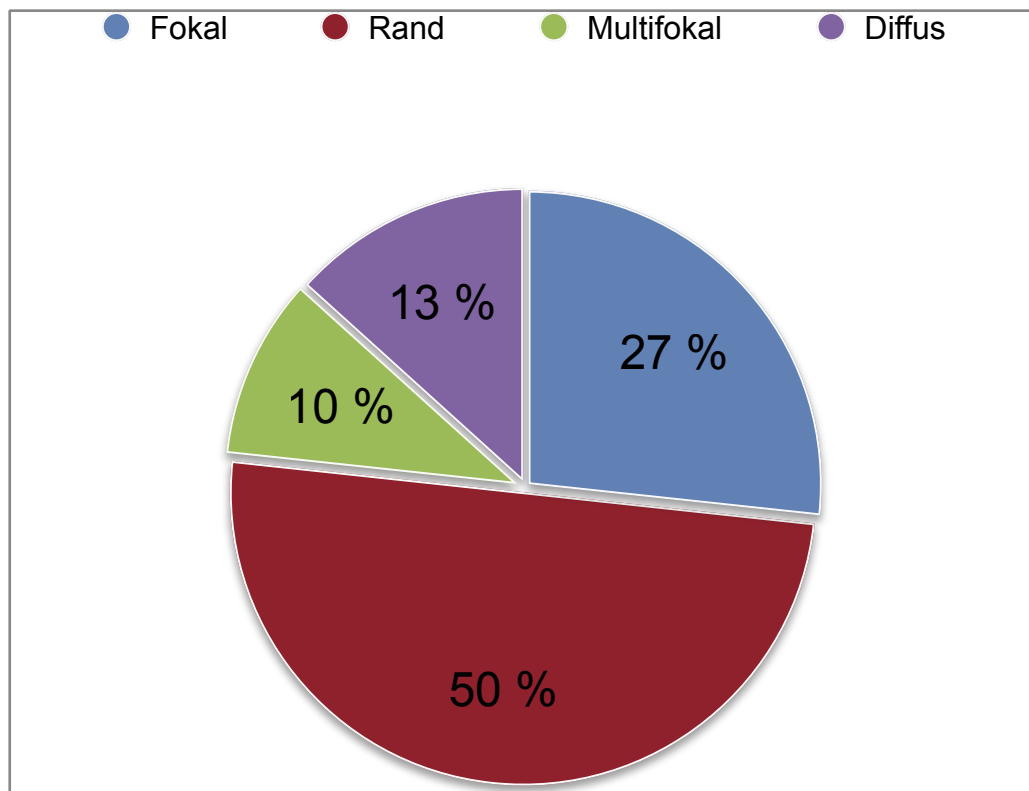
Die Behandlung von Patienten mit klinischer Präsentation eines ACS und die Durchführung einer Prädilatation scheinen das Risiko einer IBR zu reduzieren (OR 0.18, 95%-CI 0.03-1.12, $p=0.07$ und OR 0.13, 95%-CI 0.02-1.04, $p=0.06$).

Postdilatationen mit einem applizierten Druck >14 atm. hingegen zeigen Korrelation mit einem erhöhten Risiko an IBR (OR 3.16, 95%-CI 0.90-11.18, $p=0.07$)

Tabelle 4. Verteilung der morphologischen Restenosemuster

Restenosemorphologie	IBR	TLR
	n=30	n=16
Type I		
Fokal	8 (26.7)	5 (31.3)
Rand	15 (50.0)	4 (25.0)
Multifokal	3 (10.0)	3 (18.7)
Type II	4 (13.3)	4 (25.0)
Type III	0 (0.0)	0 (0.0)
Type IV	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbildung 15. Prozentuale Verteilung in-BVS Restenosen



4.3 Klinisches Outcome

Das klinische Follow-up Intervall war vergleichbar und lag bei Patienten mit IBR bei 380.8 ± 61.9 Tagen und bei Patienten ohne IBR bei 383.8 ± 57.3 Tagen ($p=0.92$).

4 Patienten mit IBR erlitten einen TV-MI, davon 1 Patient peri-PCI. In der Gruppe ohne IBR erlitten 6 Patienten einen MI, davon 5 TV-MI und 4 peri-PCI (19.0% und 4.8%, $p=0.02$). Lediglich 1 Patient verstarb in der Gruppe ohne IBR.

5. DISKUSSION

Die vorliegende Studie untersuchte erstmalig die Fragestellung nach der Morphologie von Stenosen in implantierten bioabsorbierbaren Scaffolds.

Wesentliche Erkenntnisse unserer Studie waren im Folgenden:

- i. Morphologische BVS-Restenose zeigten meist fokales Muster mit einer häufigen Stenoselokalisation an den Stentenden
- ii. Als stärkster unabhängiger Prädiktor der Restenose prädisponiert ein kleiner Gefäßdiameter
- iii. Im 1-Jahres Follow-up zeigten Patienten mit IBR höhere Raten an MI

Mit Einführung des bioabsorbierbaren Scaffolds wurde vom vierten Meilenstein und einem potentiellen Durchbruch in der interventionellen Kardiologie gesprochen. Gebunden daran wurden große Erwartungen an die Wiederherstellung der Vasomotion, einer langfristigen Lumenvergrößerung und der Gefäßheilung durch den Einsatz eines nur temporär vorhandenen Gerüsts gesetzt, ohne die langfristige Anwesenheit eines Fremdmaterials.

Der Everolimusfreisetzende Absorb-BVS ist das bis heute am weitesten verbreitete und untersuchte Device. [45, 46]

Daten aus RCTs zeigten weitgehend vergleichbare Daten für den Absorb-BVS und neue DES-Generationen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit. BVS und DES zeigten ähnliches Verhalten hinsichtlich Ereignissen bezogen auf TLR (<5%) und einer häufigeren TLF (8%) im 2-Jahres Follow-up. [47-58]

Xu et. al untersuchten in einer prospektiv randomisierten Studie mit 420 Patienten den Absorb-BVS im Vergleich zum CoCr-EES (Xience V/Promus). Nach drei Jahren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich TLF (5.5% und 4.7%, $p=0.68$) oder Scaffoldthrombosen (0.9% und 0.0%, $p=0.50$). [46]

Weitere Daten aus unterschiedlichen Meta-Analysen und einer RCT, basierend auf einer kleinen Kohorte, verweisen auf erhöhte Prävalenzen für Scaffoldthrombosen nach Behandlung mit einem Absorb-BVS. [39, 47, 51, 59, 60]

Eine große Metaanalyse von Cassese et.al analysierte 6 RCTs mit 3.738 Patienten nach Implantation eines Everolimus-elutierenden BVS (n=2.337) und Everolimus-elutierenden Metallstents (n=1.401). Patienten mit Everolimus-elutierenden BVS wurden mit dem Absorb 1.1 behandelt, Patienten mit dem Everolimus-elutierenden Metallstent erhielten entweder einen Xience-Stent oder Promus Element-Stent.

Patienten mit BVS hatten ein ähnliches Risiko einer TLR (OR 0.97 [95%-CI 0.66-1.43]; p= 0.87), TLF (1.20 [0.90-1.60]; p=0.21), MI 1.36 [0.98-1.89]; p= 0.06) und Tod (0.95 [0.45-2.00]; p=0.89) verglichen mit Patienten mit Everolimus-elutierenden Metallstent.

Patienten mit BVS hatten jedoch ein signifikant höheres Risiko für IST als Patienten mit Metallstent (OR 1.99 [95%-CI 1.00-3.98]; p=0.05) mit dem höchsten Risiko an Tag 1-30 nach Stentimplantation (OR 3.11 [95%-CI 1.24-7.82]; p= 0.02).

Zudem war der LLL in Patienten mit BVS signifikant größer (OR 0.08 [95%-CI 0.05-0.12]; p<0.0001). [61]

In unserer Studie zeigten Patienten einen in-BVS LLL 0.2 ± 0.6 mm. Dieser ist vergleichbar mit einem LLL in modernen DES. [62]

Moderne Generationen des DES zeigen hinsichtlich Restenosen vorherrschend fokale Mustermorphologien. Diese sind, verglichen mit diffusen oder okklusiven ISR, nachweislich mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert. [30, 31, 63, 64]

Auch die Ergebnisse unserer Studie zeigen primär fokale Restenosemuster. Etwa Zweidrittel der fokalen Restenosen lagen an den BVS-Stentenden. Mögliche Erklärungen hierfür sind unvollständige Läsionsbedeckung während der Index-PCI, aggressive Postdilatationen der Stentenden mit dementsprechender Ausbildung kleiner Dissektionen oder das Versagen der Postdilatationen aufgrund mangelhafter Sichtbarkeit des BVS.

Die TLR-Rate lag mit 16.5% in unserer Studie höher, verglichen mit vorausgehenden Beobachtungen nach BVS-Implantation. [34, 53, 65]

Möglich wäre ein höheres Restenoserisiko nach BVS-Implantation in komplexeren Läsionen. Eine Erklärung dieses Phänomens könnte jedoch in der zugrundeliegenden Patientenpopulation dieser Studie liegen.

Die Behandlung kleiner Gefäße mittels Stents konnte unabhängig vom implantierten Stenttyp durchweg als Prädiktor von Restenosen identifiziert werden. [37, 66]

Unsere Daten zeigten ein fünffach höheres Risiko für IBR in Gefäßen mit einem Durchmesser <2.5 mm. Vergleichbare Daten aus Wiebe et al. zeigten für kleine Gefäße sowohl ein erhöhtes Risiko für Revaskularisationen, als auch für BVS-Thrombosen. [65]

Eine mögliche Annahme könnte in den dickeren Stentstreben liegen, die unmittelbar mit einer größeren Kontaktfläche am Gefäß einhergehen. Verglichen mit dem Xience-DES sind die Stentstreben des Absorb-BVS signifikant breiter. Dies kann zu negativen Auswirkungen auf lokale Scherspannungen führen und somit die regenerierenden Endothelzellen zu einer Proinflammation aktivieren. [22, 29]

Baquet et al. zeigten insgesamt eine bessere Anlagerung des Stents am Koronargefäß in ACS-Läsionen und weniger komplexen Läsionen. [67]

Kolandaivelu et al. hingegen konnten eine höhere Revaskularisierungsrate in ACS-Patienten meist aufgrund einer späten Stentthrombose darlegen. [68]

Die Durchführung einer Prädilatation vor Implantation des BVS-Stent senkt das Restenoserisiko. Von der Bedeutung einer optimalen Vorbereitung der zu behandelnden Zielläsion und einer damit einhergehenden erhöhten Sicherheit und Effizienz einer BVS-Implantation berichteten Miyazaki et al. und Ortega-Paz et al. [69, 70]

Postdilatationen mit hohem Druck finden häufig Anwendung in ISR, verkalkten und starren Läsionen und Stenosen nach Stentimplantation. Sie scheinen das Risiko für IBR zu erhöhen.

Hochdruckpostdilatationen können zudem zu Stentstrebenfrakturen im BVS mit nachfolgender Stentthrombosen und ISR führen. [22]

Prinzipiell sind Restenosen Ereignisse, die sich asymptomatisch oder in Form einer stabilen klinischen Situation präsentieren. Wir konnten ein erhöhtes Risiko für MI bei Patienten mit IBR im Vergleich zu Patienten ohne IBR (19.0% und 4.8%, $p=0.02$) zeigen.

Ob diese Tatsache direkt mit der BVS-Implantation korreliert wird sich in zukünftigen Langzeit Follow-up Analysen darstellen.

Der Absorb-BVS ist das einzige bioresorbierbare Scaffold mit publizierten randomisierten Studien. Zwar führte die erhöhte Rate an Scaffoldthrombosen zu keiner erhöhten Mortalität, jedoch zeigt der Absorb-BVS insgesamt eine Unterlegenheit verglichen zu konventionellen DES. Die aktuelle Empfehlung rät zur Verwendung konventioneller DES. Der BVS-Absorb wurde im September 2017 vom Markt genommen. Es befinden sich bereits neuere bioabsorbierbaren Scaffolds in Entwicklung. [71, 72]

6. LIMITATIONEN

Bei der Studie handelte es sich um eine retrospektiv untersuchte Patientensubpopulation des GHOST-EU Registers.

Folglich ist die Analyse anfällig für einen gewissen Selektionsbias hinsichtlich der Datenvollständigkeit, einer unvermeidbaren Heterogenität der behandelten Zielläsionen sowie der verwendeten PCI Techniken.

Die Durchführung der Follow-up Angiographien beinhalteten kein standardisiertes Protokoll. Sie erfolgten basierend auf einer klinischen Beschwerdesymptomatik der Patienten oder auch einer elektiv geplanten Revaskularisation einer Non-Target-Läsion. Dementsprechend liegt auch hier ein Selektionsbias vor.

Schlussendlich ist ein Zeitraum von zwölf Monaten hinsichtlich der Langzeitbeurteilung des BVS nicht ausreichend. Eine Evaluation des Stents zu später ISR und deren Verteilungsmuster sollte erneut nach mehreren Jahren erfolgen.

7. SCHLUSSFOLGERUNG

Am häufigsten liegen IBR an den Stentenden, die möglicherweise mit prozeduralen Techniken vergesellschaftet sind. Die Behandlung kleiner Zielläsionen zeigte, verglichen mit DES der modernen Generation, ein erhöhtes Risiko für Restenosen.

8. VERÖFFENTLICHUNG

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden im Journal *Catheterization and Cardiovascular Interventions* unter folgendem Titel veröffentlicht:

„Restenosis patterns after bioresorbable vascular scaffold implantation: Angiographic substudy of the GHOST-EU registry“.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern, K.r.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK*. 2016.
2. Townsend, N., et al., Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 2016. **37**(42): p. 3232-3245.
3. Busch, M.A. and R. Kuhnert, *12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland*. 2017, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
4. Auer, J., et al., Koronare Atherosklerose und Plaqueinstabilität: pathophysiologische Konzepte und deren klinische Bedeutung. *Journal of Cardiology* 2000, 2000: p. 394–401.
5. Schächinger, V., M.B. Britten, and A.M. Zeiher, Prognostic Impact of Coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. *Circulation*, 2000. **101**(16): p. 1899-1906.
6. Hamm, C.W., Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom(ACS). *Zeitschrift für Kardiologie*, 2004. **93**(1): p. 72-90.
7. Frenzel, T. and G. Theilmeier, [Pathophysiology of coronary artery disease and heart failure]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2006. **41**(5): p. 315-21; quiz 322.
8. Siegenthaler W., B.H.E., *Klinische Pathophysiologie*. Vol. 9. 2006.
9. Klinke R., P.H.-C., Kurtz A., Silernagl S., *Physiologie*. Vol. 6. 2009.
10. Gerd, H., *Innere Medizin*. 2011.
11. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK S3. 2016.
12. Ibanez, B., et al., 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The

Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2018. **39**(2): p. 119-177.

13. McMahon, S., et al., Bio-resorbable polymer stents: a review of material progress and prospects. *Progress in Polymer Science*, 2018. **83**: p. 79-96.

14. Task Force, M., et al., 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.

15. Bundesärztekammer (BÄK), K.r.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK-Langfassung, 4. Auflage*. 2016.

16. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*, 1998. **19 Suppl A**: p. A2-11.

17. Werdan, K., et al., Klug-entscheiden-Empfehlungen in der Kardiologie. *Der Internist*, 2017. **58**(6): p. 556-567.

18. Law, M.R., J.K. Morris, and N.J. Wald, Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009. **338**.

19. Stefanini, G.G. and D.R. Holmes, Jr., *Drug-eluting coronary-artery stents*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(3): p. 254-65.

20. Serra, A., F. Ribichini, and N. West, How bioresorbable vascular scaffolds can be beneficial for patients in the long-term. *EMJ Int Cardio*. 2016, 2016. **4**.

21. Byrne, R.A., et al., Drug-Eluting Stents in Percutaneous Coronary Intervention. *Drug Safety*, 2009. **32**(9): p. 749-770.

22. Ang, H.Y., et al., Bioresorbable stents: Current and upcoming bioresorbable technologies. *International Journal of Cardiology*, 2017. **228**: p. 931-939.
23. Wykrzykowska, J.J., et al., Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med*, 2017. **376**(24): p. 2319-2328.
24. Nef, H.M., et al., Medikamentenfreisetzende Koronarstents/-scaffolds und medikamentenbeschichtete Ballonkatheter. *Der Kardiologe*, 2018. **12**(1): p. 26-52.
25. Ong, A.T.L., et al., Classification and Current Treatment Options of In-Stent Restenosis. *Herz*, 2004. **29**(2): p. 187-194.
26. Bittl, J.A., Bioresorbable stents: the next revolution. *Circulation*, 2010. **122**(22): p. 2236-8.
27. Baron, S.J., et al., Economic Outcomes of Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: 1-Year Results From the ABSORB III Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017. **10**(8): p. 774-782.
28. Bonzel T., E.R., Hamm C.W., Levenson B., Neumann F.-J., Rupprecht H.-J., Zahn R., *Perkutane Koronarinterventionen (PCI)*. *Clinical Research in Cardiology*, 2008. **97**(8): p. 513-547.
29. Windecker, S., R. Piccolo, and Y. Ueki, Long-Term Assessment of Bioresorbable Coronary Scaffolds: Disappearing Stents, Reappearing Atherosclerosis*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018. **71**(17): p. 1894-1896.
30. Lee, S., et al., Angiographic Patterns of Restenosis With 2nd Generation Drug-Eluting Stent Comparative Analysis from a 10-Year Single-Center Experience. *International Heart Journal*, 2015. **56**(1): p. 6-12.
31. Latib, A., et al., Long-Term Outcomes After the Percutaneous Treatment of Drug-Eluting Stent Restenosis. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2011. **4**(2): p. 155-164.

32. Mehilli, J., et al., Drug-eluting versus bare-metal stents in saphenous vein graft lesions (ISAR-CABG): a randomised controlled superiority trial. *The Lancet*, 2011. **378**(9796): p. 1071-1078.
33. Mehilli, J., et al., Zotarolimus- Versus Everolimus-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(22): p. 2075-2082.
34. Kimura, T., et al., A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *European Heart Journal*, 2015. **36**(47): p. 3332-3342.
35. Puricel, S., et al., Comparison of Everolimus- and Biolimus-Eluting Coronary Stents With Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015. **65**(8): p. 791-801.
36. Lemos, P.A., et al., Clinical, Angiographic, and Procedural Predictors of Angiographic Restenosis After Sirolimus-Eluting Stent Implantation in Complex Patients. An Evaluation From the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) Study, 2004. **109**(11): p. 1366-1370.
37. Cassese, S., et al., Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*, 2014. **100**(2): p. 153-159.
38. Barbato, E. and W. Wijns, Bioresorbable coronary scaffolds: a novel device-based solution in search of its clinical need. *Eur Heart J*, 2014. **35**(12): p. 753-7.
39. Capodanno, D., et al., Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry. *EuroIntervention*, 2015. **10**(10): p. 1144-1153.
40. Mehran, R., et al., Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*, 1999. **100**(18): p. 1872-8.

41. Albrecht, A., et al., *Leitfaden Herzkatheter*. 2009: Steinkopff.
42. Lapp, H., *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*. Vol. 4. 2013.
43. Caiazzo, G., et al., Absorb bioresorbable vascular scaffold: What have we learned after 5 years of clinical experience? *International Journal of Cardiology*, 2015. **201**: p. 129-136.
44. Moritz, B., et al., Restenosis patterns after bioresorbable vascular scaffold implantation: Angiographic substudy of the GHOST-EU registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. **0**(0).
45. Windecker, S., K.C. Koskinas, and G.C.M. Siontis, Bioresorbable Scaffolds Versus Metallic Drug-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015. **66**(21): p. 2310-2314.
46. Xu, B., et al., Comparison of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds and metallic stents: three-year clinical outcomes from the ABSORB China randomised trial. *EuroIntervention*, 2018. **14**(5): p. e554-e561.
47. Cassese, S., et al., Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. **387**(10018): p. 537-544.
48. Serruys, P.W., et al., A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *The Lancet*. **385**(9962): p. 43-54.
49. Serruys, P.W., et al., Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *The Lancet*. **388**(10059): p. 2479-2491.
50. Stone, G.W., et al., 1-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold in patients with coronary artery disease: a patient-level, pooled meta-analysis. *The Lancet*. **387**(10025): p. 1277-1289.

51. Wykrzykowska, J.J., et al., Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *New England Journal of Medicine*. **0**(0): p. null.
52. Brugaletta, S., et al., Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold Versus Everolimus-Eluting Metallic Stent in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: 1-Year Results of a Propensity Score Matching Comparison: The BVS-EXAMINATION Study (Bioresorbable Vascular Scaffold-A Clinical Evaluation of Everolimus Eluting Coronary Stents in the Treatment of Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction). *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2015. **8**(1, Part B): p. 189-197.
53. Ellis, S.G., et al., Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(20): p. 1905-1915.
54. Gao, R., et al., Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Metallic Stents in Patients With Coronary Artery Disease: ABSORB China Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 2015. **66**(21): p. 2298-2309.
55. Kimura, T., A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan. *Eur Heart J* 2015; **36** (47): 3332-3342., 2015. **36**(47).
56. Hoppmann, P., et al., Angiographic and clinical outcomes of patients treated with everolimus-eluting bioresorbable stents in routine clinical practice: Results of the ISAR-ABSORB registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016. **87**(5): p. 822-9.
57. Sabaté, M., et al., Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction—TROFI II trial. *Eur Heart J*, 2016. **37**(3): p. 229-40.
58. Tamburino, C., et al., 1-Year Outcomes of Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Stents: A Propensity-Matched Comparison of the GHOST-EU and XIENCE V USA Registries. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2016. **9**(5): p. 440-449.

59. Gori, T., et al., Clinical, Angiographic, Functional, and Imaging Outcomes 12 Months After Implantation of Drug-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds in Acute Coronary Syndromes. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2015. **8**(6): p. 770-777.
60. Puricel, S., et al., Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016. **67**(8): p. 921-931.
61. Cassese, S., et al., Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 2016. **387**(10018): p. 537-544.
62. Massberg, S., et al., Polymer-free sirolimus- and probucol-eluting versus new generation zotarolimus-eluting stents in coronary artery disease: the Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting versus Zotarolimus-eluting Stents (ISAR-TEST 5) trial. *The Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Test Efficacy of Sirolimus- and Probucol-Eluting Versus Zotarolimus-Eluting Stents (ISAR-TEST 5) Trial*, 2011. **124**(5): p. 624-632.
63. Rathore, S., et al., A comparison of clinical presentations, angiographic patterns and outcomes of in-stent restenosis between bare metal stents and drug eluting stents. *EuroIntervention*, 2010. **5**(7): p. 841-846.
64. Sebastian, K., et al., Angiographic outcomes with biodegradable polymer and permanent polymer drug-eluting stents. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2011. **78**(2): p. 161-166.
65. Wiebe, J., et al., Impact of stent size on angiographic and clinical outcomes after implantation of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds in daily practice: insights from the ISAR-ABSORB registry. *EuroIntervention*, 2016. **12**(2): p. e137-e143.
66. Mehilli, J., et al., Gender and restenosis after coronary artery stenting. *European Heart Journal*, 2003. **24**(16): p. 1523-1530.

67. Moritz, B., et al., Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. *Journal of Interventional Cardiology*, 2017. **30**(1): p. 16-23.
68. Kolandaivelu, K., et al., Stent Thrombogenicity Early in High-Risk Interventional Settings Is Driven by Stent Design and Deployment and Protected by Polymer-Drug Coatings. *Circulation*, 2011. **123**(13): p. 1400-1409.
69. Miyazaki, T., et al., The use of a scoring balloon for optimal lesion preparation prior to bioresorbable scaffold implantation: a comparison with conventional balloon predilatation. *EuroIntervention*, 2016. **11**(14): p. e1580-e1588.
70. Ortega-Paz, L., et al., Predilation, sizing and post-dilation scoring in patients undergoing everolimus-eluting bioresorbable scaffold implantation for prediction of cardiac adverse events: development and internal validation of the PSP score. *EuroIntervention*, 2017. **12**(17): p. 2110-2117.
71. Byrne, R.A., et al., Report of an ESC-EAPCI Task Force on the evaluation and use of bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary intervention: executive summary. *Eur Heart J*, 2018. **39**(18): p. 1591-1601.
72. Lafont, A. and M.G. Mennuni, What Happened to the Bioresorbable Scaffold Concept: Black Tide or Chernobyl? *Circ Cardiovasc Interv*, 2018. **11**(1): p. e006283.
73. Baquet, M. et al., Restenosis patterns after bioresorbable vascular scaffold implantation: Angiographic substudy of the GHOST-EU registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018 Aug 1. **92**(2): p. 276-282.

10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Restenosemuster nach Implantation eines bioresorbierbaren Scaffolds“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 29.01.2020

Katarina Grujic

11. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich gern herzlichst allen danken, die mir bei der Durchführung und Erstellung dieser Arbeit zur Seite standen.

Zunächst möchte ich Herrn Professor Dr. med. Steffen Massberg, Direktor der Medizinischen Klinik I der Ludwigs-Maximilians-Universität München, für die Bereitstellung des Themas danken.

Ausgesprochener Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Professor Dr. med. Julinda Mehilli, die mir in jeder Situation mit Rat und Tat zur Seite stand. Ihre Unterstützung und großartige fachliche Begleitung haben im Wesentlichen zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen.

Weiter möchte ich meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Moritz Baquet, für seine große Hilfsbereitschaft und stetige Bemühungen während der Durchführung der Studie danken.

Zudem danke ich Frau Isabelle Belghaouti und Frau Martina Schulz für Ihre unermüdliche fachliche und organisatorische Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie.

Ganz besonderer Dank gilt Frau Fatima Maimmer-Rodrigues für ihre großartige fachliche Unterstützung und ihre ausgesprochene Herzlichkeit.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden von Herzen danken, die mir all die Jahre die größte Stütze waren.